



Recommendations on non-pharmacological interventions in women with PCOS to reduce body weight and improve metabolic disorders

Anna Dutkowska¹, Aleksandra Konieczna¹, Justyna Breska-Kruszewska¹, Magdalena Sendrakowska², Irina Kowalska³, Dominik Rachoń¹

¹Department of Clinical and Experimental Endocrinology, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland

²Department of Gynaecology and Obstetrics, Medical College, Jagiellonian University, Kraków, Poland

³Department of Endocrinology, Diabetology, and Internal Medicine, Medical University of Białystok, Białystok, Poland

Abstract

Women with PCOS are characterised by ovarian hyperandrogenism, which, apart from fertility problems, hirsutism, acne, and androgenic alopecia, also leads to the development of central (android) obesity and its adverse metabolic consequences. Additionally, women with PCOS have intrinsic insulin resistance (IR) with its consequent hyperinsulinaemia, which leads to the development of atherosclerosis, arterial hypertension, and type 2 diabetes mellitus (T2DM), which give rise to cardiovascular disease (CVD), being the main cause of death among women. Although there are several publications on the topic of life-style changes in women with PCOS to normalise body weight and thus to reduce the adverse metabolic consequences of obesity, such as T2DM and CVD, the number of randomised studies that would enable the formation of strong recommendations is very limited. Nevertheless, taking into consideration the pathophysiology, any intervention implementing healthy dietary habits leading to the reduction of body weight should be the core of non-pharmacological treatment in women with PCOS. The aim of the given recommendations herein is to point out and systemise the interventions on life-style change in women with PCOS as well as to form a practical guideline for the health care specialists, dieticians, and mental-therapists (psychologist) who take care of women with this syndrome. (*Endokrynol Pol* 2019; 70 (2): 198–212)

Key words: polycystic ovary syndrome; obesity; insulin resistance; lifestyle; diet

Introduction

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most frequent endocrinopathy, and depending on its diagnostic criteria it affects from 5% to 20% of premenopausal women [1]. Women with PCOS are characterised by ovarian hyperandrogenism [2, 3], which, apart from fertility problems, hirsutism, acne, and androgenic alopecia, leads to the development of central (android) obesity and its adverse metabolic consequences [4]. Additionally, women with PCOS have intrinsic insulin resistance (IR) with its consequent hyperinsulinaemia, leading to the development of atherosclerosis, arterial hypertension (HT), and type 2 diabetes mellitus (T2DM) [5, 6], which give rise to cardiovascular disease (CVD), being the main cause of death among women [7].

The diagnosis of PCOS is based on the presence of two out of the following three symptoms:

- menstrual irregularity or anovulation;
- clinical or biochemical signs of hyperandrogenism;
- the presence of polycystic ovaries on transvaginal ultrasonography (TV USG) [8].

In 2006 the international Androgen Excess and PCOS Society (AE&PCOS) modified these criteria by postulating that the diagnosis of PCOS can only be made in women who present clinical or biochemical signs of hyperandrogenism and ovarian dysfunction, defined as menstrual disturbances (anovulation) and/or the presence of polycystic ovaries in TV USG. In other words, AE&PCOS does not allow a diagnosis of PCOS in women who do not present clinical or biochemical signs of hyperandrogenism [9]. In all the cases, however, one must always exclude other causes of hyperandrogenaemia, such as non-classical adrenal hyperplasia (mostly due to the 21-hydroxylase deficiency), androgen-producing tumours (of ovarian or adrenal origin), and Cushing's disease [10].

Nowadays, it is apparent that women with PCOS are also characterised by several disturbances of psychological nature including anxiety-depressive disorders [11]. Therefore, care for women with PCOS should be interdisciplinary, so, as well as the gynaecologist, endocrinologist, and diabetologist, a dietician and a psychologist should also be involved.



Dominik Rachoń, MD PhD, Assoc. Professor, Head of the Department of Clinical and Experimental Endocrinology, Medical University of Gdańsk, Dębinki 7, 80-210 Gdańsk, Poland, e-mail: dominik.rachon@gumed.edu.pl

Lifestyle is defined as a constellation of realm behaviours in everyday life, which are culturally, socially, civilizationaly, and economically conditioned [12]. Although there are several publications on the topic of lifestyle changes in women with PCOS to normalise body weight and thus to reduce the adverse metabolic consequences of obesity, such as T2DM and CVD, the number of randomised studies that would enable strong recommendations to be formed is very limited [13]. Nevertheless, taking into the consideration the pathophysiology, any intervention implementing healthy dietary habits leading to the reduction of body weight should be the core of non-pharmacological treatment in women with PCOS [14]. According to the latest recommendations of AE&PCOS, lifestyle change should be the first-line treatment in women with PCOS, who are overweight or obese [13].

The aim of the recommendations given herein is to point out and systemise the interventions on lifestyle changes in women with PCOS as well as to form a practical guideline for the health care specialists, dieticians, and mental therapists (psychologists) who take care of women with this syndrome.

Central obesity and its metabolic consequences in women with PCOS

Prevalence of central obesity in women with PCOS

Central obesity, being the most frequent component of metabolic syndrome (MetS), is very common in women with PCOS — it is present in more than 50 % of women with this syndrome [15]. Accordingly, women with PCOS have a higher risk of carbohydrate metabolism disturbances (glucose intolerance, T2DM), HT, and dyslipidaemia leading to atherosclerosis and CVD [16]. Some authors look at PCOS as an early variant of MetS [17]. According to the recent joint-recommendations of the International Federation of Diabetes (IFD), National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), American Heart Association (AHA), World Heart Federation (WHF), International Atherosclerosis Society (IAS), and International Association for the Study of Obesity (IASO), central (abdominal) obesity in European women is defined as waist circumference > 80 cm [18]. The risk of developing MetS in women with PCOS is doubled compared to age- and BMI-matched controls without this syndrome [19]. Additionally, this risk is higher among young women compared to the healthy population [20]. The higher risk of cardiovascular events in women with PCOS is not only due to obesity but also due to the accompanying metabolic disturbances, which promote atherosclerosis (atherogenic dyslipidaemia) [21], higher arterial blood

pressure compared with the healthy population, and hypercoagulability [22, 23].

Impaired carbohydrate metabolism in women with PCOS

According to the literature, it is also clear that, apart from hyperandrogenism, IR is the key metabolic disorder in women with PCOS. Accordingly, women with this syndrome have a higher risk of impaired carbohydrate metabolism [24–26]. The studies conducted at the end of the 1990s in the United States by Legro et al. [27] showed the presence of glucose intolerance or T2DM in 31% and 7.5% of women diagnosed with PCOS, respectively. Additionally, it has been shown that these disturbances already develop at a young age in these subjects [28]. In every fourth obese woman with PCOS they already appear before the age of 30 years [29]. Similar results were observed among European populations. In a prospective study conducted by Hudecova et al. [30] the prevalence of glucose intolerance in women with PCOS was much higher compared to the control group (21.4% vs. 4.5 %). Data from the prospective studies conducted in Italy showed that the frequency of diabetes in women with PCOS is significantly higher (39.3%), compared to the population risk (5.9%) [6]. In a recent Scandinavian study, it was shown that the risk of impaired glucose tolerance increases with BMI and waist circumference [31]. In a meta-analysis conducted by Moran et al. [32], which included 35 studies, it was also shown that the risk of impaired glucose tolerance, MetS, or T2DM is significantly higher in women with PCOS compared to BMI-matched control subjects (OR = 2.54, 95% CI: 2.20; 4.0). These data point to the necessity of early glucose intolerance monitoring, which has been implemented in the “Third Consensus of women’s health aspects of PCOS”, and it has also been approved by the American Society of Reproductive Medicine and the European Society of Human Reproduction and Endocrinology PCOS Consensus Workshop Group. According to these recommendations, women with PCOS and symptoms of hyperandrogenism, anovulation, *acanthosis nigricans*, obesity (BMI > 30), and family history of T2DM or gestational diabetes should have an oral glucose tolerance test performed (OGTT). Also, the Polish Society of Diabetology recommends performing screening tests for diabetes in women with PCOS [33].

Dyslipidaemia in women with PCOS

The intrinsic IR in women with PCOS also leads to atherogenic dyslipidaemia, which is also characteristic for the MetS. Women diagnosed with PCOS are characterised by increased concentrations of serum

triglycerides and decreased HDL-cholesterol, which is also a result of accompanying hyperandrogenaemia [34–36]. It has also been shown that, compared to the control subjects, women with PCOS have higher serum LDL-concentrations [37]. This has been confirmed in a study involving 2288 women with PCOS, in whom dyslipidaemia was more frequent and serum total- and LDL-cholesterol was significantly higher and HDL-cholesterol significantly lower in PCOS subjects with hyperandrogenaemia, compared to those who had normal serum androgen concentrations. It must be stressed, however, that atherogenic dyslipidaemia is also characterised by the presence of qualitative changes in the LDL structure — so-called small and very dense LDL-cholesterol — which possess atherogenic properties [38].

HT in women with PCOS

Data from several studies show that, compared to healthy women, patients with PCOS are characterised by higher values of arterial blood pressure [23, 37, 39, 40], and similarly to the case of T2DM, HT develops among them at a young age [37, 41]. Obesity is undoubtedly an important risk factor for HT development. It has been shown, however, that higher blood pressure values in women with PCOS remain after adjustment for BMI [39, 42, 43]. 24-h ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) also reveals a group of PCOS patients who do not show a decrease in blood pressure values during the night (so-called “non-dippers”), which comprise a group of patients who are particularly prone to the development of cardio-vascular complications. It has been also observed that women with PCOS more often belong to the group of *non-dippers* [44, 45] in their teenage years — especially those who are obese and have impaired glucose tolerance [44]. In a study evaluating the profile of arterial blood pressure values in young non-obese women, it turned out that the “non-dippers” were more frequently found among women with PCOS, although they did not differ in BMI values but had significantly greater waist circumference compared to the controls [46]. It must also be stressed that women with PCOS have a higher prevalence of obstructive sleep apnoea (OSA), which favours the development, and deteriorates the course, of HT [47, 48]. Hyperinsulinaemia, being the consequence of IR, undoubtedly takes part in the pathogenesis of HT because apart from the retention of sodium and water it also activates the adrenergic system. Nevertheless, the results of a recent study showed that the increased adrenergic activation in women with PCOS is not related to the presence of obesity and IR in these subjects [49].

Recommendations for non-pharmacological treatment in women with PCOS for weight loss and improvement of metabolic disorders

The role of carbohydrates in the diet of women with PCOS

Hyperinsulinaemia, being an effect of tissue IR, along with hyperandrogenaemia, is the core hormonal disturbance in women with PCOS [24, 26]. At the same time, IR together with obesity, occurring in 40–70% of women with PCOS, is undoubtedly a risk factor for metabolic disorders, including T2DM. Importantly, IR is also present in slim PCOS women, and thus, regardless of body weight [25, 50], also in patients with normal glycaemia [51]. Considering the pathophysiological mechanisms, the reduction of carbohydrates in the diet of women with PCOS may have a beneficial effect on hyperinsulinaemia and its metabolic consequences. The reduction of body weight, irrespective of the chosen diet, leads to the improvement of glycaemia, and therefore also a reduction of insulinaemia. There are number of studies comparing the effect of standard weight-loss diets with low-carbohydrate diets (< 50% of daily energy intake) in women with PCOS [52]. The reduction of the consumption of carbohydrates is usually achieved by minimising the consumption of products such as: grains (grains, cereals, pasta, and other flour products), fruits (up to a maximum of 1–2 portions per day), and dairy products [53–55]. However, attention should be paid not only to the quantity, but also the quality of the consumed carbohydrates. It has been proven that the ingestion of carbohydrates with a low glycaemic index (GI), and thus a diet rich in fibre (48 g *vs.* 30 g per day), not only improves insulin sensitivity, but also reduces the concentrations of markers of inflammation, i.e. serum fibrinogen, CRP, and IL-6 [56, 57]. In women with PCOS, the aforementioned changes in diet may not only improve the regularity of menstrual cycles, both with weight loss diets as well as normo-caloric diets [58], but also the quality of life [52].

The role of protein in the diet of women with PCOS

High-protein diets, in which protein constitutes over 20% of daily energy expenditure, lead to a significant reduction of body weight. Research articles analysing the impact of high protein diets in women with PCOS did not show greater efficacy in the reduction of body weight than conventional weight-loss diets. Nevertheless, the results of the study conducted by Galletly et al. [59] proved that a high-protein diet (30% *vs.* 15% of the daily energy intake), which lasted for 16 weeks, resulted in reduced symptoms of depression and in-

creased self-esteem in women with PCOS. Moreover, a high-protein diet combined with the consumption of carbohydrates with low GI leads to an increase in insulin sensitivity and a decrease in CRP concentration, in comparison to conventional diets [56]. Also, improvement of metabolic parameters, such as significant decrease in total cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides, and fasting glucose, as well as the reduction of androgenaemia [decrease in serum testosterone and free androgen index (FAI)], has already been observed in women on a diet with protein intake of 15-20% of total daily energy expenditure [60]. Due to the recommended reduction in consumption of carbohydrates, the intake of protein together with fat should be increased to 20% and 35% of total daily energy expenditure, respectively.

The role of fat in the diet of women with PCOS

Polyunsaturated fatty acids (PUFAs) are known for their health-promoting properties. They present anti-arrhythmic [61], anticoagulant [62], anti-atherosclerotic [63], and anti-inflammatory activity [64], as well as improve vascular endothelial function [65]. It has been shown that supplementation with omega-3 fatty acids can alleviate the symptoms of PCOS and restore the periodicity of menstrual bleeding [66]. The results of studies on the effect of omega-3 PUFA on metabolic disorders in women with PCOS have shown that they improve tissue insulin sensitivity [67], and thus also serum lipids — triglycerides, total- and LDL-cholesterol [68], also through an increase of adiponectin concentration — a hormone produced in adipose tissue, which improves insulin sensitivity [69, 70]. In addition, it has been shown that the consumption of omega-3 fatty acids may reduce the concentration of dehydroepiandrosterone sulphate (DHEA-S) [71] and increase concentration of sex hormone binding globulin (SHBG), thus lowering the FAI [72]. The main food sources of omega-3 fatty acids are oily fish and seafood, fish oil, linseed oil, and camelina oil [73, 74].

The potential role of advanced glycation end products (AGE) in the pathogenesis of PCOS

In living organisms and during processing, storage, or improving the texture, taste, and smell of food, a multi-stage process resulting in production of advanced glycation end products (AGE) occurs in the so-called Maillard reaction. It involves proteins containing a free amino group and sugar. Some of AGE are yellow or brown in colour and can form cross-links between proteins. They are heterogeneous compounds accumulating in tissues and are now known to be involved in the pathogenesis of several diseases [75]. Advanced glycation end products bind with their receptors — RAGEs (receptors for advanced glycation

end products) and stimulate the release of a number of proinflammatory proteins that play a role in the development of atherosclerosis, diabetes, cancer, and neurodegenerative diseases. The concentration of AGE is elevated in patients with glucose metabolism disorders, in women with PCOS, as well as in the aging process. Also, exogenous sources increase AGEs, such as the consumption of so-called “unhealthy foods” that should be avoided especially by women with PCOS. AGE seems to play an unfavourable role in cycle and ovulation disturbances observed in women with PCOS because their concentrations in ovarian tissues have been shown to be elevated [76]. Diet modification resulting in minimisation of consumption of AGE improves the metabolic profile and reduces oxidative stress markers in women with PCOS. Therefore, such recommendations should be implemented in these women throughout their lives. A precursor in the field of the potential role of AGE in the pathogenesis of PCOS is Prof. Evanthia Diamanti-Kandarakis, who showed that one of the basic principles of lifestyle modification in women with PCOS is the consumption of products containing low concentrations of AGE. Such a change in diet leads to a decrease in testosterone, oxidative stress, insulin, and HOMA [77]. All products stored for a long time, processed at high temperatures, products whose texture, taste, and smell have been artificially improved are products containing high concentrations of AGE, and they should be completely excluded from the diet of women with PCOS.

The role of physical activity

Among the non-pharmacological methods of PCOS treatment, the role of physical exercise should also be emphasised because, together with diet, it is a crucial component of lifestyle modification. Although there are no differences in undertaking physical activity between PCOS and healthy women, it has been observed that women with this syndrome are more likely to live a sedentary lifestyle, which further promotes the development of obesity [78, 79]. Among women with PCOS, both those with normal body weight and those meeting the criteria of overweight and obesity, high-intensity interval exercises required a higher oxygen expenditure, and VO_2 max was lower in comparison to the control group matched for age, body weight, and regularity of physical activity. It is thought that in PCOS, IR is responsible for the reduction of VO_2 max in obese women, whereas hyperandrogenaemia in the lean patients [80]. Also, reduced circulatory and respiratory capacity was observed during aerobic activity, which should also be included in planning physical exercise. As mentioned above, the metabolic profile of women with PCOS most resembles those of the MetS; hence, the current guide-

lines for physical activity focus primarily on therapy and prevention of obesity and its metabolic consequences. It has long been known that physical activity improves the insulin sensitivity of tissues and thus reduces hyperinsulinaemia [81]. This mechanism is related to the insulin-independent penetration of glucose molecules into muscle tissue through glucose transporters GLUT4 [82]. This effect is achieved irrespective of the type of physical activity, both in patients with impaired glucose tolerance and with diagnosed T2DM. Moreover, it has been proven that regular physical activity improves the lipid profile, especially lowers triglycerides, increases HDL-cholesterol, and additionally leads to lowering of the blood pressure [83–85]. For obese women (regardless of the cause of obesity) it is recommended to undertake moderate physical activity for at least 150 minutes a week, preferably five days a week for at least 30 minutes each, with 50–70% of maximum heart rate ($HR_{max} = 220 - \text{age}$). Recommended forms of physical activity include walking, yoga, and group exercise (aerobic exercises), as well as exercises with no burden on joints and muscles, e.g. cycling, swimming, water aerobics, or aqua jogging. In addition, resistance exercises 2–3 times a week are recommended (initially only with body weight) in circuit training involving all parts of the body [86, 87]. It is important that physical activity should be fitted according to the patient's preferences and abilities, as well as contraindications to undertake regular physical activity, e.g. obesity over 160% of normal body weight, whose therapy requires changing eating habits and limiting sedentary lifestyle, and the above-mentioned activity should be recommended only after reducing body weight. Women with normal body weight or overweight, but without diagnosed obesity ($BMI < 30$), can undertake more intense physical activity (60–80% HR_{max}), a minimum of three times a week, for at least 20–25 minutes, and resistance exercise 2–3 times during the week, using their own body weight, dumbbells, or exercise machines.

The role of the psychologist in changing the eating habits and lifestyle of women with PCOS

The results of recent studies indicate that women with PCOS are characterised by a number of mental disorders; therefore, a psychologist-therapist should also be involved in the process of changing the lifestyle and eating habits. One of the most common psychological disorders in women with PCOS is moderate and severe depressive disorder [88], and as many as 78% of women with this syndrome may suffer from mood disorders. In addition, patients with PCOS are characterised by emotional lability manifested by anxiety, irritation, or sadness [89]. Moreover, in women with PCOS, compared to healthy women, the presence of anxiety

disorders is five-times more common, often as a result of the development of obesity and menstrual disorders, and thus the impairment of fertility [90]. Diagnosis of PCOS also has a negative effect on the self-esteem. Mainly due to overweight or obesity, women with PCOS more often consider themselves unattractive, and because of the symptoms of hyperandrogenism “less feminine”, which negatively affects their mood, emotions, and social relations [89]. In addition, excess body weight and hirsutism lead to lowering the overall quality of life and sexual satisfaction in this group of women [91]. Therefore, treatment of a PCOS patient should also focus on education about the symptoms of the syndrome itself and their impact on the quality of life [90, 92, 93]. Currently, there are no guidelines or structured therapeutic methods that can have a positive effect on the mental health of women with PCOS. Nevertheless, considering recent knowledge in the therapy of the aforementioned mental disorders in women with PCOS, psychotherapy aimed at improving the mood and reducing anxiety and depression is recommended [94, 95], along with working on emotions about appearance and body weight. Therapy leading to a lifestyle change through modifying eating habits should be carried out in parallel with care from a dietitian, in PCOS patients [93, 96].

Nutritional supplementation in women with PCOS

According to the definition, supplementation is an addition to the basic nutrition of nutrients, which are not consumed in sufficient quantities. Dietary supplements are recommended to individuals whose requirements for micronutrients (vitamins, dietary minerals) are higher than the possibility of their daily intake with food. Recently, it has been suggested that vitamin D deficiency may also be involved in the pathogenesis of PCOS because the receptors for this hormone (VDR) are also found in the hypothalamus, pituitary, and the ovaries. Therefore, it is not surprising that more and more data indicate its contribution to the pathogenesis of ovulation disorders, IR, and hyperandrogenism in women with PCOS [97]. In women with PCOS (especially obese), deficiencies of vitamin D are often observed, which may contribute to the worsening of metabolic disorders. Hence, at concentrations of $25(OH)D3 < 20 \text{ ng/mL}$ (50 nmol/L), it is recommended that nutritional supplementation be used to obtain the serum concentrations of $30\text{--}50 \text{ ng/mL}$ ($75\text{--}100 \text{ nmol/L}$) [98]. Depending on the baseline serum concentration of $25(OH)D3$, supplements of cholecalciferol at doses of 2000–4000 IU per day are recommended. In the case of concentrations below 10 ng/mL (25 nmol/L) an increase of the dosage for 6–8 weeks is suggested,

i.e. 50,000 IU orally once a week or three times a week for a month, followed by preventive doses. In the absence of laboratory confirmed vit. D deficiency, preventive daily intake for cholecalciferol of 1000 IU per day is recommended [99]. The results of recent studies among women with PCOS demonstrate the beneficial effects of dietary supplementation with myo- or D-chiro-inositol, which has been shown to improve insulin sensitivity and reduce hyperandrogenaemia along with the improvement of the results of assisted reproduction [100–102]. The aforementioned effects are observed with myo-inositol supplementation at a dose of 2–4 g per day for at least three months. Additional supplementation should be considered in the case of difficulties in treatment (especially fertility disorders and IR). The use of other vitamins and minerals should be considered only in the case of confirmed deficiencies.

Conclusions

1. PCOS is the most frequent endocrinopathy, and depending on its diagnostic criteria it affects from 5% to 20% of premenopausal women
2. Apart from ovarian hyperandrogenism, women with PCOS have intrinsic IR, which leads to the development of obesity and its adverse consequences such as atherosclerosis, HT, and T2DM, which in turn give rise to CVD, being the main cause of death among women.
3. Lifestyle changes should be the first-line treatment in women with PCOS, who are overweight or obese. Non-pharmacological interventions include: change of dietary habits, physical activity, and psychological support.
4. Changes in dietary habits in women with PCOS consist of adjusting the caloric content of diet to energy demand, regularity of meals, and adequate water consumption. Considering the pathophysiological mechanism, low-carbohydrate diets (< 50% of daily energy intake) with low glycaemic index seem to improve the metabolic disturbances (IR). Benefits can also be obtained by enriching the meals with natural sources of omega-3 fatty acids (fish, nuts, oils). In contrast, products containing AGE, i.e. treated with high temperatures, should be excluded.
5. Physical activity is the second component of lifestyle modification, after the diet. It should be tailored according to the patient's personal preferences and take into the account their contraindications.
6. In women with PCOS, psychotherapy should also be considered in order to improve mood, reduce anxiety and depression, and to control negative emotions regarding the perception of one's own body.

References

7. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012; 97(1): 28–38.e25, doi: [10.1016/j.fertnstert.2011.09.024](#), indexed in Pubmed: [22153789](#).
8. Azziz R, Carmina E, Chen Z, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016(2): 16057, doi: [10.1038/nrdp.2016.57](#), indexed in Pubmed: [27510637](#).
9. Pasquali R, Zanutti L, Fanelli E, et al. Defining hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome: a challenging perspective. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(5): 2013–2022, doi: [10.1210/jc.2015-4009](#), indexed in Pubmed: [26964728](#).
10. Rachoń D, Teede H. Ovarian function and obesity — interrelationship, impact on women's reproductive lifespan and treatment options. *Mol Cell Endocrinol*. 2010; 316(2): 172–179, doi: [10.1016/j.mce.2009.09.026](#), indexed in Pubmed: [19818376](#).
11. Pasquali R, Gambineri A. Glucose intolerance states in women with the polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2013; 36(8): 648–653, doi: [10.1007/BF03346757](#), indexed in Pubmed: [24105073](#).
12. Gambineri A, Patton L, Altieri P, et al. Polycystic ovary syndrome is a risk factor for type 2 diabetes: results from a long-term prospective study. *Diabetes*. 2012; 61(9): 2369–2374, doi: [10.2337/db11-1360](#), indexed in Pubmed: [22698921](#).
13. Papadakis G, Kandaraki E, Papalou O, et al. Is cardiovascular risk in women with PCOS a real risk? Current insights. *Minerva Endocrinol*. 2017; 42(4): 340–355, doi: [10.23736/S0391-1977.17.02609-8](#), indexed in Pubmed: [28146139](#).
14. Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2012; 27(1): 14–24, doi: [10.1093/humrep/der396](#), indexed in Pubmed: [22147920](#).
15. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(11): 4237–4245, doi: [10.1210/jc.2006-0178](#), indexed in Pubmed: [16940456](#).
16. Rachoń D. Differential diagnosis of hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012; 120(4): 205–209, doi: [10.1055/s-0031-1299765](#), indexed in Pubmed: [22421986](#).
17. Barry JA, Kuczmierczyk AR, Hardiman PJ. Anxiety and depression in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2011; 26(9): 2442–2451, doi: [10.1093/humrep/der197](#), indexed in Pubmed: [21725075](#).
18. Press MJ, Howe R, Schoenbaum M, et al. Medicare Payment for Behavioral Health Integration. *N Engl J Med*. 2017; 376(5): 405–407, doi: [10.1056/NEJMp1614134](#), indexed in Pubmed: [27973984](#).
19. Moran LJ, Pasquali R, Teede HJ, et al. Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Fertil Steril*. 2009; 92(6): 1966–1982, doi: [10.1016/j.fertnstert.2008.09.018](#), indexed in Pubmed: [19062007](#).
20. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, et al. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(2): CD007506, doi: [10.1002/14651858.CD007506.pub2](#), indexed in Pubmed: [21328294](#).
21. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, et al. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012; 18(6): 618–637, doi: [10.1093/humupd/dms030](#), indexed in Pubmed: [22767467](#).
22. Luque-Ramírez M, Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome as a paradigm for prehypertension, prediabetes, and preobesity. *Curr Hypertens Rep*. 2014; 16(12): 500, doi: [10.1007/s11906-014-0500-6](#), indexed in Pubmed: [25304109](#).
23. Sam S, Dunaif A. Polycystic ovary syndrome: syndrome XX? *Trends Endocrinol Metab*. 2003; 14(8): 365–370, indexed in Pubmed: [14516934](#).
24. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120(16): 1640–1645, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644](#), indexed in Pubmed: [19805654](#).
25. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, et al. PCOS/Troglitazone Study Group. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(1): 48–53, doi: [10.1210/jc.2005-1329](#), indexed in Pubmed: [16249284](#).
26. Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(2): 492–497, doi: [10.1210/jc.2005-1666](#), indexed in Pubmed: [16249280](#).

27. Strowitzki T, Halser B, Demant T. Body fat distribution, insulin sensitivity, ovarian dysfunction and serum lipoproteins in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2002; 16(1): 45–51, indexed in Pubmed: [11915581](#).
28. Amowitz LL, Sobel BE. Cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999; 28(2): 439–58, viii, indexed in Pubmed: [10352928](#).
29. Legro RS, Urbanek M, Kunesman AR, et al. Self-selected women with polycystic ovary syndrome are reproductively and metabolically abnormal and undertreated. *Fertil Steril*. 2002; 78(1): 51–57, indexed in Pubmed: [12095490](#).
30. Rogowicz-Frontczak A, Majchrzak A, Zozulińska-Ziólkiewicz D. Insulin resistance in endocrine disorders — treatment options. *Endokrynol Pol*. 2017; 68(3): 334–351, doi: [10.5603/EP.2017.0026](#), indexed in Pubmed: [28660991](#).
31. Kowalska I, Strackowski M, Nikolajuk A, et al. Serum visfatin in relation to insulin resistance and markers of hyperandrogenism in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2007; 22(7): 1824–1829, doi: [10.1093/humrep/dem118](#), indexed in Pubmed: [17582143](#).
32. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev*. 2012; 33(6): 981–1030, doi: [10.1210/er.2011-1034](#), indexed in Pubmed: [23065822](#).
33. Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, et al. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84(1): 165–169, doi: [10.1210/jcem.84.1.5393](#), indexed in Pubmed: [9920077](#).
34. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*. 1999; 22(1): 141–146, indexed in Pubmed: [10333916](#).
35. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril*. 2002; 77(6): 1095–1105, indexed in Pubmed: [12057712](#).
36. Hudecova M, Holte J, Olovsson M, et al. Diabetes and impaired glucose tolerance in patients with polycystic ovary syndrome — a long term follow-up. *Hum Reprod*. 2011; 26(6): 1462–1468, doi: [10.1093/humrep/der065](#), indexed in Pubmed: [21427116](#).
37. Pelanis R, Mellembakken JR, Sundström-Poromaa I, et al. The prevalence of type 2 diabetes is not increased in normal-weight women with PCOS. *Hum Reprod*. 2017; 32(11): 2279–2286, doi: [10.1093/humrep/dex294](#), indexed in Pubmed: [29040530](#).
38. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, et al. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010; 16(4): 347–363, doi: [10.1093/humupd/dmq001](#), indexed in Pubmed: [20159883](#).
39. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2017. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diab Prakt*. 2017; 3(Suppl A): 1–82.
40. Pirwany IR, Fleming R, Greer IA, et al. Lipids and lipoprotein subfractions in women with PCOS: relationship to metabolic and endocrine parameters. *Clinical Endocrinology*. 2001; 54(4): 447–453, doi: [10.1046/j.1365-2265.2001.01228.x](#), indexed in Pubmed: [11318779](#).
41. Valkenburg O, Steegers-Theunissen RPM, Smedts HPM, et al. A more atherogenic serum lipoprotein profile is present in women with polycystic ovary syndrome: a case-control study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(2): 470–476, doi: [10.1210/jc.2007-1756](#), indexed in Pubmed: [18056772](#).
42. Brunzell JD, Ayyoubi AE, et al. Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Am J Med*. 2003; 115(Suppl 8A): 24S–28S, indexed in Pubmed: [14678862](#).
43. Talbot E, Guzick D, Clerici A, et al. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995; 15(7): 821–826, indexed in Pubmed: [7600112](#).
44. Daan NMP, Louwers YV, Koster MPH, et al. Cardiovascular and metabolic profiles amongst different polycystic ovary syndrome phenotypes: who is really at risk? *Fertil Steril*. 2014; 102(5): 1444–1451.e3, doi: [10.1016/j.fertnstert.2014.08.001](#), indexed in Pubmed: [25239303](#).
45. Holte J, Gennarelli G, Berne C, et al. Elevated ambulatory day-time blood pressure in women with polycystic ovary syndrome: a sign of a pre-hypertensive state? *Hum Reprod*. 1996; 11(1): 23–28, indexed in Pubmed: [8671152](#).
46. Bentley-Lewis R, Seely E, Dunaif A. Ovarian hypertension: polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011; 40(2): 433–449, ix–x, doi: [10.1016/j.ecd.2011.01.009](#), indexed in Pubmed: [21565677](#).
47. Vrbíková J, Cífková R, Jirkovská A, et al. Cardiovascular risk factors in young Czech females with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2003; 18(5): 980–984, indexed in Pubmed: [12721172](#).
48. Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, et al. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(4): 1357–1363, doi: [10.1210/jc.2005-2430](#), indexed in Pubmed: [16434451](#).
49. Elting MW, Korsen TJ, Bezemer PD, et al. Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. *Hum Reprod*. 2001; 16(3): 556–560, indexed in Pubmed: [11228228](#).
50. Arslanian SA, Lewy VD, Danadian K. Glucose intolerance in obese adolescents with polycystic ovary syndrome: roles of insulin resistance and beta-cell dysfunction and risk of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(1): 66–71, doi: [10.1210/jcem.86.1.7123](#), indexed in Pubmed: [11231980](#).
51. Luque-Ramírez M, Alvarez-Blasco F, Mendieta-Azcona C, et al. Obesity is the major determinant of the abnormalities in blood pressure found in young women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(6): 2141–2148, doi: [10.1210/jc.2007-0190](#), indexed in Pubmed: [17389696](#).
52. Kargili A, Karakurt F, Kasapoglu B, et al. Association of polycystic ovary syndrome and a non-dipping blood pressure pattern in young women. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010; 65(5): 475–479, doi: [10.1590/S1807-59322010000500004](#), indexed in Pubmed: [20535365](#).
53. Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(2): 517–520, doi: [10.1210/jcem.86.2.7185](#), indexed in Pubmed: [11158002](#).
54. Morton A. Don't forget OSA with PCOS! *BJOG*. 2008; 115(1): 131–132, doi: [10.1111/j.1471-0528.2007.01560.x](#), indexed in Pubmed: [18053115](#).
55. Landsdown A, Rees DA. The sympathetic nervous system in polycystic ovary syndrome: a novel therapeutic target? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012; 77(6): 791–801, doi: [10.1111/cen.12003](#), indexed in Pubmed: [22882204](#).
56. Macut D, Božić-Antić I, Bjekić-Macut J, et al. Management of endocrine disease: Polycystic ovary syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol*. 2017; 177(3): R145–R158, doi: [10.1530/EJE-16-1063](#), indexed in Pubmed: [28694246](#).
57. Song DoK, Hong YS, Sung YA, et al. Insulin resistance according to -cell function in women with polycystic ovary syndrome and normal glucose tolerance. *PLoS One*. 2017; 12(5): e0178120, doi: [10.1371/journal.pone.0178120](#), indexed in Pubmed: [28542421](#).
58. Fray JMC, Bjerre KP, Glinborg D, et al. The effect of dietary carbohydrates in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Minerva Endocrinol*. 2016; 41(1): 57–69, indexed in Pubmed: [24914605](#).
59. Gower BA, Chandler-Laney PC, Ovalle F, et al. Favourable metabolic effects of a eucaloric lower-carbohydrate diet in women with PCOS. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013; 79(4): 550–557, doi: [10.1111/cen.12175](#), indexed in Pubmed: [23444983](#).
60. Douglas CC, Gower BA, Darnell BE, et al. Role of diet in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2006; 85(3): 679–688, doi: [10.1016/j.fertnstert.2005.08.045](#), indexed in Pubmed: [16500338](#).
61. Gower BA, Goss AM. A lower-carbohydrate, higher-fat diet reduces abdominal and intermuscular fat and increases insulin sensitivity in adults at risk of type 2 diabetes. *J Nutr*. 2015; 145(1): 177S–183S, doi: [10.3945/jn.114.195065](#), indexed in Pubmed: [25527677](#).
62. Johansson-Persson A, Ulmius M, Cloetens L, et al. A high intake of dietary fiber influences C-reactive protein and fibrinogen, but not glucose and lipid metabolism, in mildly hypercholesterolemic subjects. *Eur J Nutr*. 2014; 53(1): 39–48, doi: [10.1007/s00394-013-0496-8](#), indexed in Pubmed: [23389112](#).
63. Gomes JM, Fabiani SP, Alfenas RCG. Low glycemic index diet reduces body fat and attenuates inflammatory and metabolic responses in patients with type 2 diabetes. *Arch Endocrinol Metab*. 2017; 61(2): 137–144, doi: [10.1590/2359-3997000000206](#), indexed in Pubmed: [27598983](#).
64. Marsh KA, Steinbeck KS, Atkinson FS, et al. Effect of a low glycemic index compared with a conventional healthy diet on polycystic ovary syndrome. *Am J Clin Nutr*. 2010; 92(1): 83–92, doi: [10.3945/ajcn.2010.29261](#), indexed in Pubmed: [20484445](#).
65. Galletly C, Moran L, Noakes M, et al. Psychological benefits of a high-protein, low-carbohydrate diet in obese women with polycystic ovary syndrome — a pilot study. *Appetite*. 2007; 49(3): 590–593, doi: [10.1016/j.appet.2007.03.222](#), indexed in Pubmed: [17509728](#).
66. Moran LJ, Ko H, Misso M, et al. Dietary composition in the treatment of polycystic ovary syndrome: a systematic review to inform evidence-based guidelines. *J Acad Nutr Diet*. 2013; 113(4): 520–545, doi: [10.1016/j.jand.2012.11.018](#), indexed in Pubmed: [23420000](#).
67. Harris WS. Are omega-3 fatty acids the most important nutritional modulators of coronary heart disease risk? *Curr Atheroscler Rep*. 2004; 6(6): 447–452, indexed in Pubmed: [15485590](#).
68. Mori TA, Beilin LJ, Burke V, et al. Interactions between dietary fat, fish, and fish oils and their effects on platelet function in men at risk of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997; 17(2): 279–286, indexed in Pubmed: [9081682](#).
69. Thies F, Garry JMC, Yaqoob P, et al. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 361(9356): 477–485, doi: [10.1016/S0140-6736\(03\)12468-3](#), indexed in Pubmed: [12583947](#).

70. Heller A, Koch T, Schmeck J, et al. Lipid mediators in inflammatory disorders. *Drugs*. 1998; 55(4): 487–496, doi: [10.2165/00003495-199855040-00001](#), indexed in Pubmed: [9561339](#).
71. Fleischhauer FJ, Yan WD, Fischell TA. Fish oil improves endothelium-dependent coronary vasodilation in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 21(4): 982–989, indexed in Pubmed: [8450169](#).
72. Nadjarzadeh A, Dehghani Firouzabadi R, Vaziri N, et al. The effect of omega-3 supplementation on androgen profile and menstrual status in women with polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med*. 2013; 11(8): 665–672, indexed in Pubmed: [24639805](#).
73. Raftaf M, Mohammadi E, Asghari-Jafarabadi M, et al. Omega-3 fatty acids improve glucose metabolism without effects on obesity values and serum visfatin levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Am Coll Nutr*. 2012; 31(5): 361–368, indexed in Pubmed: [23529993](#).
74. Cussons AJ, Watts GE, Mori TA, et al. Omega-3 fatty acid supplementation decreases liver fat content in polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial employing proton magnetic resonance spectroscopy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(10): 3842–3848, doi: [10.1210/jc.2009-0870](#), indexed in Pubmed: [19622617](#).
75. Barbosa MM, Melo AL, Damasceno NR. The benefits of omega-3 supplementation depend on adiponectin basal level and adiponectin increase after the supplementation: A randomized clinical trial. *Nutrition*. 2017; 34: 7–13, doi: [10.1016/j.nut.2016.08.010](#), indexed in Pubmed: [28063515](#).
76. Sirbu AE, Buburuzan L, Kevorkian S, et al. Adiponectin expression in visceral adiposity is an important determinant of insulin resistance in morbid obesity. *Endokrynol Pol*. 2018; 69(3): 252–258, doi: [10.5603/EPa.2018.0026](#), indexed in Pubmed: [29645064](#).
77. Hajishafiee M, Askari G, Iranj B, et al. The Effect of n-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation on Androgen Status in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Horm Metab Res*. 2016; 48(5): 281–289, doi: [10.1055/s-0042-105288](#), indexed in Pubmed: [27077458](#).
78. Phelan N, O'Connor A, Kyaw Tun T, et al. Hormonal and metabolic effects of polyunsaturated fatty acids in young women with polycystic ovary syndrome: results from a cross-sectional analysis and a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Am J Clin Nutr*. 2011; 93(3): 652–662, doi: [10.3945/ajcn.110.005538](#), indexed in Pubmed: [21270384](#).
79. Whelan J, Rust C. Innovative dietary sources of n-3 fatty acids. *Annu Rev Nutr*. 2006; 26: 75–103, doi: [10.1146/annurev.nutr.25.050304.092605](#), indexed in Pubmed: [16848701](#).
80. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ, et al. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 22(2): e20–e30, indexed in Pubmed: [12588785](#).
81. Ott C, Jacobs K, Haucke E, et al. Role of advanced glycation end products in cellular signaling. *Redox Biol*. 2014; 2: 411–429, doi: [10.1016/j.redox.2013.12.016](#), indexed in Pubmed: [24624331](#).
82. Garg D, Merhi Z. Advanced Glycation End Products: Link between Diet and Ovulatory Dysfunction in PCOS? *Nutrients*. 2015; 7(12): 10129–10144, doi: [10.3390/nu7125524](#), indexed in Pubmed: [26690206](#).
83. Tantalaki E, Piperi C, Livadas S, et al. Impact of dietary modification of advanced glycation end products (AGEs) on the hormonal and metabolic profile of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hormones (Athens)*. 2014; 13(1): 65–73, indexed in Pubmed: [24722128](#).
84. Lin AW, Lujan ME. Comparison of dietary intake and physical activity between women with and without polycystic ovary syndrome: a review. *Adv Nutr*. 2014; 5(5): 486–496, indexed in Pubmed: [25469380](#).
85. Anagnostis P, Tarlatzis BC, Kauffman RP. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Long-term metabolic consequences. *Metabolism*. 2018; 86: 33–43, doi: [10.1016/j.metabol.2017.09.016](#), indexed in Pubmed: [29024702](#).
86. Scott D, Harrison CL, Hutchison S, et al. Exploring factors related to changes in body composition, insulin sensitivity and aerobic capacity in response to a 12-week exercise intervention in overweight and obese women with and without polycystic ovary syndrome. *PLoS One*. 2017; 12(8): e0182412, doi: [10.1371/journal.pone.0182412](#), indexed in Pubmed: [28771628](#).
87. Malcolm G, Rilstone S, Sivasubramaniyam S, et al. Managing diabetes at high altitude: personal experience with support from a Multidisciplinary Physical Activity and Diabetes Clinic. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2017; 3(1): e000238, doi: [10.1136/bmjsem-2017-000238](#), indexed in Pubmed: [29021909](#).
88. Kim JC. The effect of exercise training combined with PPAR agonist on skeletal muscle glucose uptake and insulin sensitivity in induced diabetic obese Zucker rats. *J Exerc Nutrition Biochem*. 2016; 20(2): 42–50, doi: [10.20463/jenb.2016.06.20.2.6](#), indexed in Pubmed: [27508153](#).
89. Haqq L, McFarlane J, Dieberg G, et al. The Effect of Lifestyle Intervention on Body Composition, Glycemic Control, and Cardiorespiratory Fitness in Polycystic Ovarian Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2015; 25(6): 533–540, doi: [10.1123/ijnsnem.2013-0232](#), indexed in Pubmed: [24668721](#).
90. Parker L, Shaw CS, Banting L, et al. Acute Low-Volume High-Intensity Interval Exercise and Continuous Moderate-Intensity Exercise Elicit a Similar Improvement in 24-h Glycemic Control in Overweight and Obese Adults. *Front Physiol*. 2016; 7: 661, doi: [10.3389/fphys.2016.00661](#), indexed in Pubmed: [28119617](#).
91. Nybacka Å, Carlström K, Ståhle A, et al. Randomized comparison of the influence of dietary management and/or physical exercise on ovarian function and metabolic parameters in overweight women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2011; 96(6): 1508–1513, doi: [10.1016/j.fertnstert.2011.09.006](#), indexed in Pubmed: [21962963](#).
92. Brennan L, Teede H, Skouteris H, et al. Lifestyle and Behavioral Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Womens Health (Larchmt)*. 2017; 26(8): 836–848, doi: [10.1089/jwh.2016.5792](#), indexed in Pubmed: [28570835](#).
93. Mahalingaiah S, Diamanti-Kandarakis E. Targets to treat metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Expert Opin Ther Targets*. 2015; 19(11): 1561–1574, doi: [10.1517/14728222.2015.1101067](#), indexed in Pubmed: [26488852](#).
94. Cooney LG, Lee I, Sammel MD, et al. High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2017; 32(5): 1075–1091, doi: [10.1093/humrep/dex044](#), indexed in Pubmed: [28333286](#).
95. Jones GL, Hall JM, Lashen HL, et al. Health-related quality of life among adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2011; 40(5): 577–588, doi: [10.1111/j.1552-6909.2011.01279.x](#), indexed in Pubmed: [22273414](#).
96. McCook JG, Reame NE, Thatcher SS. Health-related quality of life issues in women with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2005; 34(1): 12–20, doi: [10.1177/0884217504272945](#), indexed in Pubmed: [15673641](#).
97. Hahn S, Janssen OE, Tan S, et al. Clinical and psychological correlates of quality-of-life in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2005; 153(6): 853–860, doi: [10.1530/eje.1.02024](#), indexed in Pubmed: [16322391](#).
98. Colwell K, Lujan ME, Lawson KL, et al. Women's perceptions of polycystic ovary syndrome following participation in a clinical research study: implications for knowledge, feelings, and daily health practices. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010; 32(5): 453–459, doi: [10.1016/S1701-2163\(16\)34499-1](#), indexed in Pubmed: [20500954](#).
99. Banting LK, Gibson-Helm M, Polman R, et al. Physical activity and mental health in women with polycystic ovary syndrome. *BMC Womens Health*. 2014; 14(1): 51, doi: [10.1186/1472-6874-14-51](#), indexed in Pubmed: [24674140](#).
100. Correa JB, Sperry SL, Darks J. A case report demonstrating the efficacy of a comprehensive cognitive-behavioral therapy approach for treating anxiety, depression, and problematic eating in polycystic ovarian syndrome. *Arch Womens Ment Health*. 2015; 18(4): 649–654, doi: [10.1007/s00737-015-0506-3](#), indexed in Pubmed: [25627019](#).
101. Raja-Khan N, Agito K, Shah J, et al. Mindfulness-based stress reduction for overweight/obese women with and without polycystic ovary syndrome: design and methods of a pilot randomized controlled trial. *Contemp Clin Trials*. 2015; 41: 287–297, doi: [10.1016/j.cct.2015.01.021](#), indexed in Pubmed: [25662105](#).
102. Geier LM, Bekx MT, Connor EL. Factors contributing to initial weight loss among adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2012; 25(6): 367–370, doi: [10.1016/j.jpog.2012.06.008](#), indexed in Pubmed: [23089571](#).
103. Muscogiuri G, Altieri B, de Angelis C, et al. Shedding new light on female fertility: The role of vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017; 18(3): 273–283, doi: [10.1007/s11154-017-9407-2](#), indexed in Pubmed: [28102491](#).
104. Sewerynek E, Cieślak K, Janik M, et al. Evaluation of vitamin D concentration in a population of young, healthy women - the effects of vitamin D supplementation. *Endokrynol Pol*. 2017; 68(5): 533–540, doi: [10.5603/EPa.2017.0042](#), indexed in Pubmed: [28879647](#).
105. Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(2): 394–415, doi: [10.1210/jc.2015-2175](#), indexed in Pubmed: [26745253](#).
106. Jakimiuk AJ, Szamatowicz J. Rola niedoboru inozytolu w patofizjologii zaburzeń występujących w zespole polycystycznych jajników [The role of inositol deficiency in the etiology of polycystic ovary syndrome disorders]. *Ginekolog Pol*. 2014; 85(1): 54–57, indexed in Pubmed: [24505965](#).
107. Unfer V, Nestler JE, Kamenov ZA, et al. Effects of Inositol(s) in Women with PCOS: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int J Endocrinol*. 2016; 2016(1849162), doi: [10.1155/2016/1849162](#), indexed in Pubmed: [27843451](#).
108. Garg D, Tal R. Inositol Treatment and ART Outcomes in Women with PCOS. *Int J Endocrinol*. 2016; 2016: 1979654, doi: [10.1155/2016/1979654](#), indexed in Pubmed: [27795706](#).



Zalecenia dotyczące postępowania nefarmakologicznego u kobiet z PCOS celem zmniejszenia masy ciała i poprawy zaburzeń metabolicznych

Anna Dutkowska¹, Aleksandra Konieczna¹, Justyna Breska-Kruszewska¹, Magdalena Sendrakowska², Irina Kowalska³, Dominik Rachoń¹

¹Zakład Endokrynologii Klinicznej i Doświadczalnej, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

²Oddział Kliniczny Endokrynologii Ginekologicznej i Ginekologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Kraków

³Klinika Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Anna Dutkowska, Aleksandra Konieczna, Justyna Breska-Kruszewska, Magdalena Sendrakowska, Irina Kowalska, Dominik Rachoń. Recommendations on non-pharmacological interventions in women with PCOS to reduce body weight and improve metabolic disorders. *Endokrynol Pol* 2019; 70 (2): 198–205.

Należy cytować wersję pierwotną.

Piśmiennictwo dostępne w wersji pierwotnej na stronach 203–205.

Streszczenie

Kobiety z zespołem wielotorbielowatych jajników (PCOS) charakteryzuje hiperandrogenizm pochodzenia jajnikowego, który — poza zaburzeniami płodności, hirsutyzmem, trądzikiem oraz łysieniem androgenowym — prowadzi do rozwoju otyłości centralnej i jej niekorzystnych następstw metabolicznych. Dodatkowo, kobiety z PCOS cechuje wrodzona oporność tkanek na insulinę, a co się z tym wiąże hiperinsulinemia, która prowadzi do rozwoju miażdżycy tętnic, nadciśnienia tętniczego oraz cukrzycy typu 2, a w konsekwencji chorób układu sercowo-naczyniowego wciąż stanowiących główną przyczynę zgonów wśród kobiet. Pomimo licznych prac dotyczących postępowania mającego na celu zmianę stylu życia prowadzącego do normalizacji masy ciała kobiet z PCOS, a w konsekwencji zmniejszenia niekorzystnych następstw metabolicznych otyłości, takich jak cukrzyca typu 2 oraz choroby sercowo-naczyniowe, brak jest dostatecznej liczby randomizowanych badań, których wyniki pozwoliłyby na sformułowanie jednoznacznych zaleceń. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę przesłanki patofizjologiczne, każde postępowanie mające na celu wdrożenie prawidłowych nawyków żywieniowych, a co się z tym wiąże redukcję masy ciała, powinno stanowić podstawę leczenia nefarmakologicznego kobiet z PCOS. Niniejsze zalecenia mają wskazać oraz usystematyzować działania dotyczące zmiany stylu życia kobiet z PCOS i stanowić praktyczne wskazówki dla lekarzy specjalistów, dietetyków oraz psychologów obejmujących opiekę nad pacjentkami z tym zespołem. (*Endokrynol Pol* 2019; 70 (2): 206–212)

Słowa kluczowe: zespół wielotorbielowatych jajników (PCOS); otyłość; insulinooporność; styl życia; dieta

Wstęp

Zespół wielotorbielowatych jajników (PCOS, *polycystic ovary syndrome*) jest jedną z najczęściej występujących endokrynopatii i — w zależności od zastosowanych kryteriów rozpoznania — dotyczy 5–20% kobiet przed menopauzą [1]. Kobiety z PCOS charakteryzuje hiperandrogenizm pochodzenia jajnikowego [2, 3], który — poza zaburzeniami płodności, hirsutyzmem, trądzikiem oraz łysieniem androgenowym — prowadzi do rozwoju otyłości centralnej i jej niekorzystnych następstw metabolicznych [4]. Dodatkowo, kobiety z PCOS cechuje wrodzona oporność tkanek na insulinę (IR, *insulin resistance*), a co za tym idzie hiperinsulinemia, która prowadzi do rozwoju miażdżycy tętnic, nadciśnienia tętniczego oraz cukrzycy typu 2 [5, 6],

a w konsekwencji chorób układu sercowo-naczyniowego wciąż stanowiących główną przyczynę zgonów wśród kobiet [7].

Rozpoznanie PCOS opiera się przede wszystkim na stwierdzeniu obecności dwóch spośród trzech objawów, takich jak:

- zaburzenia miesiączkowania lub brak owulacji;
- występowanie klinicznych lub biochemicznych cech hiperandrogenizmu;
- stwierdzenie obecności torbielowatych jajników w badaniu USG przezpochwowym (USG TV, *transvaginal ultrasonography*) [8].

W 2006 roku Międzynarodowe Towarzystwo do spraw Nadmiaru Androgenów i PCOS (AE&PCOS, *Androgen Excess & PCOS Society*) zmodyfikowało te kryteria i postuluje, że PCOS powinno się rozpoznawać



Dr hab. n. med. Dominik Rachoń, prof. nadzw., Kierownik Zakładu Endokrynologii Klinicznej i Doświadczalnej, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Dębinki 7, 80–210 Gdańsk, e-mail: dominik.rachon@gumed.edu.pl

u tych kobiet, które mają kliniczne lub biochemiczne objawy hiperandrogenizmu oraz zaburzenie czynności jajników (OF, *ovarian dysfunction*) pod postacią zaburzeń miesiączkowania (anowulacji) i/lub obrazu torbielowatych jajników w badaniu USG TV. Innymi słowy, AE&PCOS nie pozwala na rozpoznanie PCOS u kobiet, które nie mają klinicznych lub biochemicznych cech hiperandrogenemii [9]. We wszystkich jednak przypadkach zawsze należy wykluczyć inne przyczyny hiperandrogenemii, takie jak nieklasyczny przerost nadnerczy (wynikający najczęściej z niedoboru 21-hydroksylazy), guzy produkujące androgeny (jajnika lub kory nadnerczy) oraz chorobę Cushinga [10].

Obecnie także wiadomo, że kobiety z PCOS charakteryzuje wiele zaburzeń natury psychologicznej, w tym także zaburzeń lękowo-depresyjnych [11]. Dlatego opieka nad pacjentką z PCOS powinna być interdyscyplinarna — poza ginekologiem, endokrynologiem oraz diabetologiem powinien w niej brać udział także dietetyk i psycholog.

Styl życia postrzega się jako zbiór realnych zachowań pacjentów w życiu codziennym, uwarunkowanych kulturowo, społecznie, cywilizacyjnie i ekonomicznie [12]. Pomimo licznych prac dotyczących postępowania mającego na celu zmianę stylu życia prowadzącego do normalizacji masy ciała kobiet z PCOS, a co się z tym wiąże zmniejszenia niekorzystnych następstw metabolicznych otyłości, takich jak cukrzyca typu 2 oraz choroby sercowo-naczyniowe, brak jest dostatecznej liczby randomizowanych badań, których wyniki pozwoliłyby na sformułowanie jednoznacznych zaleceń [13]. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę przesłanki patofizjologiczne, każde postępowanie mające na celu wdrożenie prawidłowych nawyków żywieniowych, a w konsekwencji redukcję masy ciała, powinno stanowić podstawę leczenia nefarmakologicznego kobiet z PCOS [14]. Według obowiązujących zaleceń Towarzystwa AE&PCOS, zmiana stylu życia powinna stanowić leczenie pierwszego rzutu kobiet z PCOS z towarzyszącą nadwagą lub otyłością [13].

Niniejsze zalecenia mają wskazać oraz usystematyzować działania dotyczące zmiany stylu życia kobiet z PCOS i stanowić praktyczne wskazówki dla lekarzy specjalistów, dietetyków oraz psychologów obejmujących opiekę nad pacjentkami z tym zespołem.

Otyłość centralna i jej następstwa metaboliczne u kobiet z PCOS

Występowanie otyłości centralnej wśród kobiet z PCOS

Otyłość centralna, będąca najczęstszą składową zespołu metabolicznego, występuje bardzo często u kobiet z PCOS — dotyczy ona bowiem ponad 50% pacjentek

z tym zespołem [15]. Tym samym u kobiet z PCOS występuje zwiększone ryzyko rozwoju zaburzeń metabolizmu węglowodanów (nietolerancji glukozy, cukrzycy typu 2), nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii prowadzących do rozwoju miażdżycy tętnic oraz chorób sercowo-naczyniowych [16]. Niektórzy uważają nawet PCOS za wczesny wariant zespołu metabolicznego [17]. Według najnowszych zaleceń ustalonych wspólnie przez Międzynarodową Federację Diabetologiczną (IDF, *International Diabetes Federation*), Narodowy Instytut Serca, Płuc i Krwi (NHLBI, *The National Heart, Lung, and Blood Institute*), Amerykańskie Stowarzyszenie Kardiologiczne (AHA, *American Heart Association*), Światową Federację Kardiologiczną (WHF, *World Heart Federation*), Międzynarodowe Stowarzyszenie ds. Miażdżycy (IAS, *International Atherosclerosis Society*) oraz Międzynarodowe Stowarzyszenie na rzecz Badań Nad Otyłością (IASO, *International Association for the Study of Obesity*) otyłość centralna (brzuszna) u kobiet w populacji europejskiej definiowana jest jako obwód pasa > 80 cm [18]. Ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego u kobiet z PCOS jest dwukrotnie większe niż u kobiet bez tego zespołu dobranych pod względem wieku i wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) [19]. Dodatkowo, ryzyko to jest większe wśród młodych kobiet w porównaniu do zdrowej populacji [20]. Zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych u kobiet z PCOS nie zależy jedynie od otyłości, lecz także od innych towarzyszących zaburzeń metabolicznych, między innymi sprzyjającej rozwojowi miażdżycy dyslipidemii (hipertriglicerydemii, obniżonego stężenia cholesterolu frakcji HDL i zwiększonego frakcji LDL) [21], wyższych niż w populacji ogólnej wartości ciśnienia tętniczego oraz tendencji do nadkrzepliwości [22, 23].

Zaburzenia metabolizmu węglowodanów u kobiet z PCOS

Na podstawie danych z piśmiennictwa wiadomo, że poza hiperandrogenizmem IR jest kluczowym zaburzeniem metabolicznym u kobiet z PCOS [24–26]. Nie dziwi więc fakt, że kobiety te są bardziej narażone na zaburzenia metabolizmu węglowodanów. Wyniki badań przeprowadzonych pod koniec lat 90. zeszłego stulecia w Stanach Zjednoczonych przez Legro i innych [27] wykazały obecność nietolerancji glukozy lub cukrzycy typu 2 odpowiednio u 31% i 7,5% kobiet z rozpoznaniem PCOS. Dodatkowo wykazano, że do rozwoju zaburzeń tolerancji glukozy wśród kobiet z tym zespołem dochodzi już w bardzo młodym wieku [28]. U co czwartej otyłej pacjentki z PCOS ujawnia się one jeszcze przed ukończeniem 30 roku życia [29]. Podobne wyniki uzyskali inni badacze w populacjach europejskich. Hudcova i inni [30] w badaniu prospektywnym zaob-

serwowali częstsze występowanie zaburzeń tolerancji glukozy u kobiet z PCOS w porównaniu do grupy kontrolnej (21,4% vs. 4,5%). Dane z prospektywnych badań włoskich wskazują, że częstość występowania cukrzycy u kobiet z PCOS jest istotnie większa (39,3%) w porównaniu z ryzykiem populacyjnym (5,9%) [6]. W ostatnio opublikowanym badaniu w populacji skandynawskiej wykazano, że ryzyko zaburzeń tolerancji glukozy wzrasta wraz ze wzrostem BMI i większym obwodem talii [31]. Moran i inni [32] — na podstawie przeprowadzonej metaanalizy 35 badań — wykazali, że ryzyko rozwoju upośledzonej tolerancji glukozy, zespołu metabolicznego oraz cukrzycy typu 2 jest istotnie wyższe u kobiet z PCOS w porównaniu z odnotowanym w dobranej pod względem BMI grupie kontrolnej (OR = 2,54, 95% CI: 2,20–4,0). Dane te wskazują na konieczność wczesnej diagnostyki zaburzeń tolerancji glukozy, co znalazło odzwierciedlenie w rekomendacjach opracowanych przez towarzystwa naukowe. Zalecenia dotyczące diagnostyki zaburzeń tolerancji glukozy w PCOS opublikowano w III konsensusie *Consensus of women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS)*, zaakceptowanym przez *American Society of Reproductive Medicine and the European Society of Human Reproduction and Endocrinology PCOS Consensus Workshop Group*. Według zaleceń u kobiet z PCOS oraz z objawami hiperandrogenizacji i brakiem owulacji, z *acanthosis nigricans*, z otyłością (BMI > 30 kg/m²) oraz z rodzinnym wywiadem w kierunku cukrzycy typu 2 lub cukrzycy ciąży należy wykonać doustny test tolerancji glukozy. Również Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) zaleca pacjentkom z PCOS wykonanie badań przesiewowych w kierunku cukrzycy typu 2 [33].

Dyslipidemia u kobiet z PCOS

Obserwowana u kobiet z PCOS IR prowadzi także do zaburzeń lipidowych charakterystycznych dla zespołu metabolicznego. Kobiety z rozpoznaniem PCOS charakteryzuje więc podwyższone stężenie triglicerydów oraz obniżenie cholesterolu frakcji HDL (aterogenna dyslipidemia), co także jest wynikiem współistniejącej hiperandrogenemii [34–36]. Dodatkowo wykazano, że w porównaniu z grupą kontrolną u kobiety z PCOS stężenie cholesterolu frakcji LDL jest wyższe [37]. Potwierdzenie tego mogą stanowić wyniki badania obejmującego 2288 pacjentek z PCOS. Wykazano w nim istotnie częstsze występowanie zaburzeń lipidowych, a także wyższe stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL oraz niższe stężenie cholesterolu frakcji HDL u pacjentek z hiperandrogenemią w porównaniu z wartościami stwierdzonymi u kobiet z PCOS z prawidłowymi stężeniami androgenów. Należy zaznaczyć, że w aterogenicnej dyslipidemii występują również zmiany jakościowe w strukturze cząsteczek cholesterolu frakcji

LDL, a mianowicie występowanie tak zwanych małych, gęstych cząsteczek LDL o właściwościach silnie aterogennych [38].

Nadciśnienie tętnicze u kobiet z PCOS

Wyniki licznych badań dowodzą, że w porównaniu z kobietami zdrowymi u kobiety z PCOS występują wyższe wartości ciśnienia tętniczego [23, 37, 39, 40] i — podobnie jak w przypadku cukrzycy typu 2 — nadciśnienie tętnicze pojawia się u nich już w młodym wieku [37, 41]. Otyłość jest niewątpliwie istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego. Wykazano jednak, że związek pomiędzy PCOS i podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego pozostaje istotny także po wykluczeniu wpływu BMI [39, 42, 43]. Całodobowy pomiar ciśnienia tętniczego może ujawnić grupę pacjentów, u których w nocy nie dochodzi do spadku wartości ciśnienia tętniczego (tzw. *non-dippers*) i którzy stanowią grupę pacjentów szczególnie zagrożonych rozwojem powikłań sercowo-naczyniowych. Zaobserwowano, że kobiety z PCOS częściej należą do grupy *non-dippers* [44, 45] i że dotyczy to już nastolatek — w szczególności otyłych i z upośledzoną tolerancją glukozy [44]. W badaniu profilu ciśnienia tętniczego wśród młodych nieotyłych kobiet okazało się, że brak nocnego spadku ciśnienia tętniczego także dotyczył znacznie częściej pacjentek z PCOS, pomimo że nie różniły się one pod względem BMI, ale w porównaniu z grupą kontrolną ich obwód talii był istotnie większy, pozwalający na rozpoznanie u nich otyłości centralnej [46]. Należy także podkreślić, że u kobiet z PCOS opisano częstsze występowanie obturacyjnego bezdechu sennego (OBS), który sprzyja rozwojowi nadciśnienia tętniczego i pogarsza jego przebieg [47, 48]. Hiperinsulinemia, będąca następstwem oporności tkanek na działanie insuliny, niewątpliwie bierze udział w patogenezie nadciśnienia tętniczego, bowiem poza retencją sodu i wody w organizmie prowadzi także do aktywacji układu adrenergicznego. Niemniej jednak wyniki ostatnich badań wykazały, że podwyższona aktywacja układu adrenergicznego obserwowana u kobiet z PCOS nie ma związku z występowaniem u nich otyłości ani oporności tkanek na insulinę [49].

Zalecenia dotyczące postępowania nefarmakologicznego u kobiet z PCOS celem zmniejszenia masy ciała i poprawy zaburzeń metabolicznych

Rola węglowodanów w diecie kobiet z PCOS

Hiperinsulinemia, będąca efektem oporności tkanek na działanie insuliny, obok hiperandrogenemii stanowi kluczowe zaburzenie hormonalne kobiet z PCOS [24, 26]. Insulinooporność, wraz z występującą u 40–70%

kobiet z PCOS otyłością, stanowi niewątpliwie czynnik ryzyka zespołu metabolicznego, w tym cukrzycy typu 2. Co istotne, IR często obserwuje się również u szczupłych kobiet z PCOS, a więc niezależnie od masy ciała [25, 50], także u pacjentek z prawidłową glikemią [51]. Biorąc pod uwagę przesłanki patofizjologiczne, ograniczenie węglowodanów w diecie kobiet z tym zespołem może mieć korzystny wpływ na hiperinsulinemii i jej następstwa metaboliczne. Redukcja masy ciała, niezależnie od składu diety, prowadzi do zmniejszenia glikemii, a co za tym idzie — także i insulinemii. Istnieje wiele różnych badań porównujących wpływ standardowych diet redukcyjnych z dietami o obniżonej zawartości węglowodanów (< 50% dziennego zapotrzebowania energetycznego) u kobiet z PCOS [52]. Kobietom z PCOS zaleca się zmniejszenie spożycia węglowodanów w diecie poprzez ograniczenie konsumpcji takich produktów, jak: zboża (kasze, płatki, produkty mączne, makarony), owoce (maksymalnie do 1–2 porcji w ciągu dnia) oraz produktów mlecznych [53–55]. Należy jednak zwrócić uwagę nie tylko na liczbę, lecz także jakość spożywanych węglowodanów. Wykazano, że spożywanie węglowodanów o niskim indeksie glikemicznym, a tym samym dieta bogata w błonnik (48 g *vs.* 30 g na dobę), nie tylko poprawia wrażliwość tkanek na insulinę, lecz także zmniejsza markery stanu zapalnego, to jest obniża surowicze stężenia fibrynogenu, białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), a także interleukiny 6 (IL-6) [56, 57]. U kobiet z PCOS powyższe zmiany w diecie mogą przywrócić regularność cykli miesięczkowych, nie tylko w przypadku diet redukcyjnych, ale również normokalorycznych [58], a także poprawić jakość życia [52].

Rola białka w diecie kobiet z PCOS

Diety wysokobiałkowe, w których ponad 20% zapotrzebowania energetycznego pokrywa białko, prowadzą do znamiennej redukcji masy ciała. Prace badawcze analizujące wpływ diet o zwiększonej zawartości białka u kobiet z PCOS nie wykazały jednak ich wyższości w porównaniu do konwencjonalnych diet redukcyjnych. Niemniej jednak wyniki badania [59] wykazały, że zastosowanie diety wysokobiałkowej (30% *vs.* 15% dziennego zapotrzebowania energetycznego) przez 16 tygodni spowodowało zmniejszenie objawów depresji oraz zwiększenie poczucia własnej wartości u kobiet z PCOS. Co więcej, zastosowanie diety, w której > 20% zapotrzebowania energetycznego pokrywa białko w połączeniu z węglowodanami o niskim indeksie glikemicznym (IG) prowadzi do poprawy insulinowrażliwości oraz zmniejszenia stężenia CRP w porównaniu z dietą konwencjonalną [56]. Poprawę parametrów metabolicznych: znamienne zmniejsze-

nie wartości cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL, triglicerydów, glukozy na czczo, a także zmniejszenie androgenemii: spadek stężenia testosteronu oraz wskaźnika wolnych androgenów (FAI, *free androgen index*) zaobserwowano już u kobiet stosujących dietę, w której 15–20% dziennego zapotrzebowania energetycznego pokrywało białko [60]. Ze względu na zalecane zmniejszenie podaży węglowodanów w diecie kobiet z PCOS powinno zwiększyć się udział białek — do 20% oraz tłuszczów — do 35% dziennego zapotrzebowania energetycznego.

Rola tłuszczów w diecie kobiet z PCOS

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe (PUFA, *polyunsaturated fatty acids*) znane są ze swoich prozdrowotnych właściwości. Wykazują one działanie przeciwartymiczne [61], przeciwzakrzepowe [62], przeciwmiażdżycowe [63] oraz przeciwzapalne [64], a także poprawiają funkcję śródbłonna naczyń [65]. Wykazano, iż suplementacja kwasami tłuszczowymi z rodziny omega-3 może łagodzić objawy PCOS oraz przywracać regularność cykli miesięczkowych [66]. Wyniki badań wpływu PUFA typu omega-3 na zespół metaboliczny u kobiet z PCOS wykazały, iż prowadzą one do poprawy wrażliwości tkanek na działanie insuliny [67], a co się z tym wiąże — także parametrów lipidowych: TG, cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL [68], a także wpływają na wzrost stężenia adiponektyny — hormonu wytwarzanego w tkance tłuszczowej, poprawiającego insulinowrażliwość tkanek [69, 70]. Ponadto wykazano, że spożycie kwasów omega-3 może zmniejszać stężenie siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S, *dehydroepiandrosterone sulphate*) [71] oraz prowadzić do zwiększenia stężenia globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG, *sex hormone binding globulin*), a co się z tym wiąże, może także obniżać wartość FAI [72]. Głównym źródłem kwasów omega-3 w diecie są: tłuste ryby, tran, olej lniany i rydzowy [73, 74].

Potencjalna rola AGE w patogenezie PCOS

W organizmach żywych oraz podczas przetwarzania, przechowywania czy działań poprawiających wygląd, smak i zapach żywności dochodzi do wieloetapowego procesu wytwarzania końcowych produktów glikacji (AGE, *advanced glycation end products*) w trakcie tak zwanej reakcji Maillarda. Wchodzą w nią białka zawierające wolną grupę aminową i cukier. Niektóre z tych związków to związki barwne o odcieniach żółtym lub brązowym. Mogą tworzyć wiązania krzyżowe między białkami. Końcowe produkty glikacji to związki heterogenne gromadzące się w tkankach. Obecnie wiadomo, że biorą one udział w patogenezie wielu schorzeń [75]. Związki te mają swoje receptory: RAGE (*receptors for advanced glycation end product*), a ich połączenie z ligandem

pobudza uwalnianie przez komórki szeregu białek prozapalnych. Odgrywają one rolę w rozwoju miażdżycy, cukrzycy, nowotworów, chorób neurodegeneracyjnych. Stężenie AGE jest podwyższone u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, u kobiet z PCOS oraz w procesie starzenia się, a także rośnie wraz z dostarczaniem ich ze źródeł egzogennych z tak zwaną niezdrową żywnością, której kobiety z PCOS powinny szczególnie unikać. Wydaje się, że AGE odgrywają niekorzystną rolę w obserwowanych u kobiet z PCOS zaburzeniach cyklu i owulacji, bowiem wykazano w tkance jajnikowej tych kobiet ich zwiększone stężenie [76]. Zmiana sposobu odżywiania na zawierający niskie stężenie AGE prowadzi do poprawy profilu metabolicznego i obniżenia markerów stresu oksydacyjnego u kobiet z PCOS. Z tego powodu taki sposób odżywiania powinien być zalecany w tej populacji kobiet przez całe życie. Prekursorką w dziedzinie badań nad potencjalną rolą AGE w patogenezie PCOS jest profesor Evanthia Diamanti-Kandarakis, która wykazała, że jedną z podstawowych zasad zmiany stylu życia u kobiet z PCOS jest zalecanie produktów zawierających niskie stężenia AGE. Taka zmiana sposobu odżywiania prowadzi do obniżenia poziomu testosteronu, stresu oksydacyjnego, insuliny i wskaźnika HOMA [77]. Wszelkie produkty długo przechowywane, przetwarzane w wysokich temperaturach, produkty, których wygląd, smak i zapach były sztucznie poprawiane, to produkty zawierające wysokie stężenia AGE. Z tego powodu powinny one być wykluczone z diety kobiet z PCOS.

Rola wysiłku fizycznego

Wśród nefarmakologicznych metod leczenia PCOS należy także podkreślić rolę wysiłku fizycznego stanowiącego drugą, obok diety, składową modyfikacji stylu życia. Mimo że nie obserwuje się różnic w podejmowaniu aktywności fizycznej pomiędzy kobietami z PCOS a zdrowymi, to zaobserwowano, że kobiety z tym zespołem częściej charakteryzuje siedzący tryb życia, co dodatkowo sprzyja rozwojowi otyłości [78, 79]. Wśród kobiet z PCOS, zarówno z prawidłową masą ciała, jak i tych spełniających kryteria rozpoznania nadwagi i otyłości, ćwiczenia interwałowe o bardzo wysokiej intensywności wymagały większego nakładu tlenu, co zaobserwowano, stwierdzając niższy pułap tlenowy (VO_{2max}) w porównaniu z grupą kontrolną dobraną pod względem wieku, uprawianej aktywności fizycznej i masy ciała. Uważa się, że za zmniejszenie VO_{2max} u kobiet otyłych z PCOS odpowiedzialna jest IR, natomiast wśród szczupłych — hiperandrogenemia [80]. U kobiet z PCOS zaobserwowano także zmniejszoną wydolność krążeniowo-oddechową podczas wysiłków o charakterze tlenowym, co również powinno być uwzględnione w planowaniu aktywności

fizycznej. Jak już wspomniano, profil metaboliczny kobiet z PCOS w dużej mierze przypomina obraz ZM, stąd obecne wytyczne dotyczące aktywności fizycznej skupiają się przede wszystkim na terapii oraz profilaktyce otyłości oraz jej powikłań metabolicznych. Od dawna wiadomo, że aktywność fizyczna wpływa na poprawę insulinowrażliwości tkanek, dzięki czemu następuje zmniejszenie hiperinsulinemii [81]. Mechanizm ten wiąże się z możliwością wnikania cząsteczek glukozy do tkanki mięśniowej bez udziału insuliny poprzez transportery glukozy GLUT4 [82]. Efekt ten uzyskuje się niezależnie od rodzaju podjętej aktywności, zarówno u osób z nieprawidłową tolerancją glukozy, jak i z rozpoznaną cukrzycą typu 2. Ponadto, udowodniono także, że regularna aktywność fizyczna wpływa na poprawę profilu lipidowego, szczególnie na obniżenie stężenia triglicerydów i zwiększenia stężenia cholesterolu frakcji HDL, a także prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego [83–85]. Kobiętom otyłym, bez względu na przyczynę otyłości, zaleca się podejmowanie umiarkowanej aktywności fizycznej przez co najmniej 150 minut tygodniowo, najlepiej 5 dni w tygodniu, jednorazowo przez minimum 30 minut, z utrzymaniem częstości akcji serca na poziomie 50–70% tętna maksymalnego ($HR_{max} = 220 - \text{wiek}$). Zalecane formy aktywności fizycznej to marsz, joga, zorganizowane zajęcia ruchowe (fitness), a także ćwiczenia w odciążeniu, które zmniejszą obciążenie stawów i mięśni, na przykład jazda na rowerze, pływanie, aerobik wodny. Ponadto, 2–3 razy w tygodniu zaleca się włączenie ćwiczeń oporowych, początkowo wyłącznie z obciążeniem własnej masy ciała, w treningu obwodowym angażującym wszystkie partie ciała [86, 87]. Należy pamiętać, że aktywność fizyczna powinna być dobrana z uwzględnieniem preferencji oraz zdolności wysiłkowych pacjenta, jak również mieć na uwadze przeciwwskazania do jej podejmowania, jak na przykład otyłość powyżej 160% należnej masy ciała, której terapia wymaga zmiany nawyków żywieniowych oraz ograniczenia siedzącego trybu życia, a wyżej wspomniany wysiłek powinno się zalecić dopiero po zredukowaniu masy ciała. Osoby z prawidłową lub większą masą ciała, ale bez rozpoznanej otyłości ($BMI < 30$), powinny podejmować aktywność fizyczną o większej intensywności (60–80% HR_{max}), minimum 3 razy w tygodniu, przez przynajmniej 20–25 minut, oraz 2–3 razy w tygodniu ćwiczenia oporowe, z obciążeniem własnej masy ciała, wolnymi ciężarami lub z wykorzystaniem maszyn do ćwiczeń.

Rola psychologa w zmianie nawyków żywieniowych i stylu życia kobiet z PCOS

Wyniki ostatnich badań wskazują, że kobiety z PCOS charakteryzuje wiele zaburzeń sfery psychicznej,

dlatego w procesie zmiany stylu życia i nawyków żywieniowych powinien także uczestniczyć psycholog-terapeuta. Jednym z najczęściej występujących zaburzeń sfery psychicznej są zaburzenia depresyjne o umiarkowanym i ciężkim nasileniu [88], a nawet 78% kobiet z tym zespołem może cierpieć z powodu zaburzeń nastroju. Dodatkowo pacjentki z PCOS charakteryzuje labilność emocjonalna objawiająca się zaniepokojeniem, zirytowaniem czy smutkiem [89]. Co więcej, u kobiet z PCOS — w porównaniu z kobietami zdrowymi — nawet pięciokrotnie częściej stwierdza się obecność zaburzeń o charakterze lękowym, które są najczęściej efektem rozwoju otyłości oraz zaburzeń miesiączkowania oraz związanych z nimi zaburzeń płodności [90]. Rozpoznanie PCOS wpływa także negatywnie na poczucie własnej wartości. Głównie ze względu na nadwagę czy otyłość kobiety z PCOS znacznie częściej oceniają siebie jako nieatrakcyjne, a z powodu objawów hiperandrogenizmu jako „mało kobiece”, co negatywnie oddziałuje na ich nastrój, emocje oraz kształtowanie się ich relacji społecznych [89]. Dodatkowo, zwiększona masa ciała oraz hirsutyzm prowadzą także do obniżenia ogólnej jakości życia oraz satysfakcji seksualnej w tej grupie kobiet [91]. Z tego powodu opieka nad pacjentką z PCOS powinna się także skupiać na edukacji w zakresie objawów samego zespołu i ich wpływu na jakość życia [90, 92, 93]. Dotychczas nie opracowano wytycznych oraz ustrukturyzowanych metod terapeutycznych mogących mieć pozytywny wpływ na zdrowie psychiczne kobiet z PCOS. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę wyniki dotychczasowych badań, w terapii wspomnianych powyżej zaburzeń sfery psychicznej u kobiet z PCOS zaleca się psychoterapię ukierunkowaną na poprawę nastroju, zmniejszenie lęku i depresji [94, 95] oraz pracę nad emocjami związanymi z własną sylwetką i masą ciała. Terapia prowadząca do zmiany stylu życia poprzez zmianę nawyków żywieniowych powinna być realizowana we współpracy z prowadzącym pacjentkę dietetykiem [93, 96].

Suplementacja diety w PCOS

Zgodnie z definicją, suplementacja diety stanowi jej uzupełnienie, a zatem dostarczenie organizmowi substancji, których niedobory mogą występować w codziennym jadłospisie. Suplementy diety zalecane są osobom, u których zapotrzebowanie na niezbędne składniki (witaminy, składniki mineralne) jest większe niż możliwości dostarczenia ich z pożywieniem. Ostatnio sugeruje się, że niedobór witaminy D może także brać udział w patogenezie PCOS, ponieważ receptory dla tego hormonu (VDR, *vitamin D receptor*) znajdują się także w podwzgórzu, przysadce i jajnikach. Nie dziwi więc fakt, że coraz więcej danych wskazuje na

udział tej witaminy w patogenezie zaburzeń owulacji, IR oraz hiperandrogenizmu u kobiet z PCOS [97]. W tej grupie chorych, szczególnie wśród pacjentek otyłych, często obserwuje się niedobory witaminy D, co może przyczyniać się do nasilenia zespołu metabolicznego, dlatego przy stężeniach $25(\text{OH})\text{D}_3 < 20 \text{ ng/ml}$ (50 nmol/l) zaleca się suplementację tej witaminy, dążąc do stężenia $30\text{--}50 \text{ ng/ml}$ ($75\text{--}100 \text{ nmol/l}$) [98]. W zależności od wyjściowego stężenia $25(\text{OH})\text{D}_3$ w surowicy stosuje się preparaty cholekalcyferolu w dawkach $2000\text{--}4000 \text{ IU}$ na dobę, natomiast w przypadku stężeń poniżej 10 ng/ml (25 nmol/l) wysokie dawki przez $6\text{--}8$ tygodni, to jest $50\,000 \text{ IU}$ doustnie raz w tygodniu lub 3 razy w tygodniu przez miesiąc, a następnie dawkę profilaktyczną. Zapobiegawczo, w przypadku braku niedoborów, zaleca się suplementację cholekalcyferolu w dawce 1000 IU na dobę [99]. Wyniki ostatnich badań donoszą o korzystnych efektach suplementacji diety kobiet z PCOS mio- lub D-chiro-inozytolem — wykazano, że prowadzi ona do zmniejszenia IR i hiperandrogenemii, a także poprawia wyniki zabiegów wspomaganego rozrodu [100–102]. Powyższe działania obserwowane są przy stosowaniu suplementacji mio-inozytolem w dawce $2\text{--}4 \text{ g}$ na dobę przez okres co najmniej 3 miesięcy. Dodatkowa suplementacja powinna być rozważona w przypadku trudności w leczeniu (szczególnie zaburzeń płodności oraz IR). Stosowanie preparatów innych witamin, mikroelementów oraz składników mineralnych powinno się rozważać wyłącznie w przypadku stwierdzenia ich niedoborów.

Wnioski

1. Zespół policystycznych jajników (PCOS) jest najczęściej występującą endokrynopatią wśród kobiet — dotyczy $5\text{--}20\%$ kobiet w wieku rozrodczym.
2. Poza hiperandrogenizmem jajnikowym PCOS charakteryzuje IR, która prowadzi do rozwoju otyłości i jej niekorzystnych następstw, takich jak miażdżycza tętnic, nadciśnienie tętnicze oraz cukrzyca typu 2, co sprzyja rozwojowi chorób układu sercowo-naczyniowego stanowiących główną przyczynę zgonów wśród kobiet.
3. Zmiana stylu życia stanowi leczenie pierwszego rzutu kobiet z PCOS z towarzyszącą nadwagą lub otyłością. Postępowanie nefarmakologiczne obejmuje: zmianę nawyków żywieniowych, wysiłek fizyczny i wsparcie psychologiczne.
4. Zmiana nawyków żywieniowych u kobiet z PCOS polega na dopasowaniu kaloryczności diety w zależności od zapotrzebowania energetycznego, regularności spożywania posiłków (co najmniej 4 w ciągu dnia) oraz odpowiednim spożyciu wody.

Biorąc pod uwagę przesłanki patofizjologiczne, dieta niskowęglowodanowa (< 50% dziennego zapotrzebowania energetycznego) oraz o niskim indeksie glikemicznym zdaje się łagodzić objawy zespołu metabolicznego (IR). Korzyści może także przynieść wzbogacenie posiłków w naturalne źródła kwasów omega-3 (ryby, orzechy, oleje). Należy natomiast wykluczyć produkty zawierające AGE, czyli przetwarzane w wysokich temperaturach oraz przetworzone.

5. Wysiłek fizyczny stanowi drugą, obok diety, składową modyfikacji stylu życia. Aktywność fizyczna powinna być dobrana z uwzględnieniem osobistych preferencji pacjentki i uwzględniać przeciwwskazania do jej podejmowania.
6. U kobiet z PCOS należy także rozważyć podjęcie psychoterapii mającej na celu poprawę nastroju, zmniejszenie lęku i depresji oraz kontrolę negatywnych emocji dotyczących postrzegania własnej sylwetki.